

AD

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58—121211

⑤ Int. Cl.³
A 61 K 9/48
// A 61 K 31/465

識別記号
ABS

庁内整理番号
7057—4C
6675—4C

⑬ 公開 昭和58年(1983)7月19日
発明の数 1
審査請求 有

(全 9 頁)

⑭ 瞬間口中放出性舌下軟カプセル剤の製造方法

⑮ 特 願 昭57—147867
⑯ 出 願 昭47(1972)8月24日
優先権主張 ⑰ 1971年8月24日 ⑱ 西ドイツ
(DE) ⑲ P2142316.5
⑳ 特 願 昭47—84147の分割
㉑ 発 明 者 フリードリッヒ・ボツサート
ドイツ連邦共和国ヴツパータル
・エルバーフェルト・クラウジ
ウスヴェツク7
㉒ 発 明 者 ウルフ・フアーター
ドイツ連邦共和国オブラーデン
・メンヘンダーレルストラッセ

23

㉓ 発 明 者 クルト・パウアー
ドイツ連邦共和国オブラーデン
・リュツツエン・キルヘン・ア
ウフデムレーム (番地なし)
㉔ 発 明 者 カール・ハインツ・アダムス
ドイツ連邦共和国ケルン80ハー
フェルカンブ6
㉕ 出 願 人 バイエル・アクチエンゲゼルシ
ヤフト
ドイツ連邦共和国レーフェルク
ーゼン (番地なし)
㉖ 代 理 人 弁理士 小田島平吉

最終頁に続く

明 報 書

1. 発明の名称

瞬間口中放出性舌下軟カプセル剤の製造方法

2. 特許請求の範囲

少なくとも下記の3成分、すなわち、

- (a) 4—(2—ニトロフェニル)—2, 6—ジメチル—3, 5—ジカルボメトキシ—1, 4—ジヒドロピリジン 1重量部、
(b) アルキレン部分に2又は3個の炭素原子を有し且つ平均分子量が200乃至600のポリアルキレングリコール 6乃至50重量部、及び
(c) 2乃至4個の炭素原子を含有し且つ1乃至3個のヒドロキシル基を有する低級アルコール 0.5乃至5重量部

の3成分を、ゼラチン及び不透明化剤を含有する咬みくだき可能な殻をもつカプセル内に導入することを特徴とする冠血管拡張作用をもつ瞬間口中放出性舌下軟カプセル剤の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は冠血管活性を有する (coronaryactive) 化合物、すなわち 4—(2—ニトロフェニル)—2, 6—ジメチル—3, 5—ジカルボメトキシ—1, 4—ジヒドロピリジンを含む冠血管拡張作用をもつ瞬間口中放出性舌下軟カプセル剤の製造方法に関する。

発作に似ており且つ所謂狭心性発作の形でそれ自体臨床的に究明されている冠血管の血行の障害は、緊急の薬剤処置を必要とする生体の病状である。

そのような発作が起る時間は予測することができないので、狭心症を病んでいる患者は、発作が起った際に自分で処置できるように薬剤を所持していなければならない。これらの薬剤および製剤の形態は、患者自身が迅速且つ確実に処置することができるようにあらゆる種類の要求に合ったものでなければならない。例えば、

(A) これらの薬剤の製剤の形態は、発作中の

特開昭58-121211(2)

患者の限られた行動能力にもかかわらず、患者が確實且つ容易に服用できるものでなければならぬ。

(B) 狭心症の治療に役立つ物質は、一般に正確な投薬を必要とする高活性薬剤であるので、その製剤の形態は適量の投薬量が確保されるのにふさわしいものでなければならぬ。

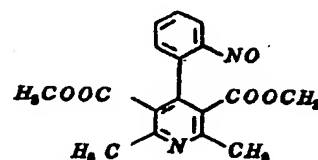
(C) 狭心症の発作には通常耐えられない苦痛および極度の不安感が伴う。機能的には、発作中の心臓の血行が減ると、極端な場合には死に至ることもある心筋に対する永久的な損傷が生ずることがある。従って、狭心症の治療に使用される薬剤は、最短の可能な時間内(数分以内)に充分に効くものでなければならぬ。

上記(A)乃至(C)項に掲げた必要事項は、非経口的にのみ投与することのできる注射溶液、或いは点滴薬の形態でのみ経口投与することのできる溶液によっては達成することができない。慣れていない患者にとって、非経口的に自己注入す

ることは困難でありそして狭心症の発作中は不可能である。点滴薬の形態で服用しなければならない経口投与用の溶液状の各投薬量は、反応に対する能力が非常に制限されている患者にとって、充分正確に決定することができない。過剰投薬の場合には危険がある。

1. 4-ジヒドロビリジン誘導体が冠血管拡張剤として作用し、そして上記の病気の処置に使用出来ることは既に知られている。この群に属する化合物は難溶解性で且つ極めて光-感受性である。

溶解した状態の上記物質、すなわち4-(2'-ニトロフェニル)-2, 6-ジメチル-3, 5-ジカルボメトキシ-1, 4-ジヒドロビリジンを日光に晒すと、下記



で示される不可逆的分解生成物(4-(2'-ニトロソフェニル)-2, 6-ジメチル-3, 5-ジカルボメトキシ-ビリジン)が、僅か数分後にUV分光光度計により検出することができるようになる。日光の強さに依存して、この物質は10乃至20分間に亘って定量的に分解する。

該分解生成物は冠血管拡張作用を有しておらず、さらに注目すべきことに、この分解生成物は該1, 4-ジヒドロビリジン誘導体の投与後の代謝産物としては見い出すことができず、体外で光の影響下でのみ形成されるものである。

1, 4-ジヒドロビリジン誘導体の上記分解生成物へのレドックス反応は非常に起りやすく、これを阻止するため、還元剤、酸化剤又はレドックス系(例えばFe II/Fe III、アスコルビン酸/デヒドロアスコルビン酸)を添加しても迅速な分解を停止することができない。該1, 4-ジヒドロビリジン誘導体およびその溶液を厚い暗褐色のビンに貯蔵すると、(ビンを日光に晒した時)分

解を遅くすることができるが、しかしながら数時間後に分解生成物はやはり検出され得る。

これらの活性成分を錠剤または錠衣丸に製剤したもの(英国特許第1173862号明細書参照)は吸収が非常に遅いため、余り効き目がはやくなく、従って、これら化合物がもっている高い活性を十分に発揮させることができない。

従って、1, 4-ジヒドロビリジン誘導体が安定化され且つこの化合物の顕著な冠血管拡張作用を実際上充分に発揮させることができる形態で、1, 4-ジヒドロビリジン誘導体を提供することが切迫した要望である。

舌下投与された薬剤は迅速に吸収され、非常に効き目がはやいこともまた公知である(例えばニトログリセリン)(Soliman, T., "A Manual of Pharmacology" W. B. Saunders Co., Philadelphia, Pa., 1957年、631頁)。

従って、安定化された1, 4-ジヒドロビリジ

ン誘導体を含有し且つそれらを舌下投与した場合にも吸収されるようにつくられた製剤の形態は治療学上大きな進歩である。

今回、褐色のビン又はアンプルに入れた時でさえも、日光に曝すと極めて短時間のうちに実質的に分解して、薬物学的に不活性な化合物となる冠血管活性をもつ1, 4-ジヒドロピリジン誘導体の溶液が、ゼラチンと不透明化剤を含有するカプセル殻(shell)中ではかなり長期に亘って安定であることを見出した。

また、(a)特定の冠血管活性を有する1, 4-ジヒドロピリジン誘導体、すなわち4-(2'-ニトロフェニル)-2, 6-ジメチル-3, 5-ジカルボメトキシ-1, 4-ジヒドロピリジン1重量部を、

(b)アルキレン部分に2又は3個の炭素原子を有し且つ平均分子量が200乃至600のポリアルキレングリコール6乃至50重量部、好ましくは15乃至35重量部

を有し且つ平均分子量が200乃至600のポリアルキレングリコール6乃至50重量部、及び

(c)2乃至4個の炭素原子を含有し且つ1乃至3個のヒドロキシル基を有する低級アルコール0.5乃至5重量部

の3成分を、ゼラチン及び不透明化剤を含有する咬みくだき可能な殻をもつカプセル内に導入することと特徴とする冠血管拡張作用をもつ瞬間口中放出性舌下軟カプセル剤の製造方法が提供される。

上記の「瞬間口中放出性軟カプセル剤」(instant oral-release soft capsule)なる表現は、特定の秤量された量の流動性薬剤組成物を含有する一般にゼラチン性の軟カプセル剤を意味し、患者がこのカプセル剤を咬みくだくと、それによってこのカプセル剤の内容物が患者の口の中に放出され、そこから薬剤が患者の身体に直ちに吸収される。

前記カプセル殻への各種成分の充填は常法に従

及び

(c)2乃至4個の炭素原子を含有し且つ1乃至3個のヒドロキシル基を有する低級アルコール0.5乃至5重量部

を含有する特定の溶媒系に溶解した液状組成物は、上記1, 4-ジヒドロピリジン誘導体(活性成分)が僅かに可溶性の物質であるにも拘らず極めて迅速に吸収され得る液体が生成し、しかも該活性成分及び上記溶媒系を含有するカプセル剤に舌下的に投与する、すなわち舌及び咽喉の粘膜を通して投与すると、該活性成分が非常に迅速に吸収され且つ該活性成分の作用が非常に迅速に現われることが見出された。

従って、本発明によれば、少なくとも下記の3成分、すなわち、

(a)4-(2'-ニトロフェニル)-2, 6-ジメチル-3, 5-ジカルボメトキシ-1, 4-ジヒドロピリジン1重量部、
(b)アルキレン部分に2又は3個の炭素原子

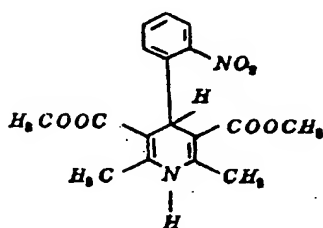
を行なうことができる。例えば、上記活性成分(a)をいずれかの順序でポリアルキレングリコール(b)および低級アルコール(c)と混合し、そして場合により他の常用の調合補助剤を添加し、この混合物をその殻中にゼラチンおよび不透明化剤を含有する咬みくだき可能なカプセル殻中に充填することによりつくられる。

4-(2'-ニトロフェニル)-2, 6-ジメチル-3, 5-ジカルボメトキシ-1, 4-ジヒドロピリジンを含有する本発明のカプセル剤は次の如き利点を示す：本カプセル剤は心臓発作の際でも患者が自分自身で直ちに服用することができ、しかも数分以内に効き目が現われる。また、該瞬間口中放出性カプセル剤中に含まれる上記活性成分の量は固定されているので、投薬に関して何ら危険がない。しかも、投与が極めて簡単である：投与は舌下投与によって行なわれ、従って例えば最初に活性成分を含有する点滴薬の点滴の数をかぞえる必要がない。活性成分は非常に光-感受

性であるため、そのような処方はこの場合には全く不可能である。

この光感受性は、ゼラチンを含有するカプセル殻に、白色又は有色の不透明化剤およびさらに望ましくは、該不透明化剤に加えて、250乃至460nmの波長の光を吸収する無毒性染料を含有せしめる場合に、特に対処することができる。

本発明に従いカプセル剤に含ませる活性成分は、公知の式



ールを用いることが好ましい。中でもグリセリンが好適である。

更に必要に応じて配合しうる調合補助剤として次のものを使用することができる：香味剤（芳香剤）、精油、好ましくははつか油、ういきょう油、アニリン油、カラウエイ油、レモン油またはユーカリ樹油；甘味剤、例えばサッカリンまたはサッカリンナトリウム（可溶性サッカリン）；グリシルリジン酸アンモニウム塩、等。

本発明に従うカプセル剤の液状内容物にはまた少量の水を含ませることもできる。

本発明で用いられるカプセル殻は、出来あい状態（ready-to-use state）で54乃至80%のゼラチン、10乃至36%のグリセリン（またはソルビトール）および7乃至15%の水、並びに0.5乃至5%の不透明化剤例えば二酸化チタン；黄色酸化鉄、赤色酸化鉄、褐色酸化鉄、黒色酸化鉄の如き酸化鉄；または炭酸カルシウム好ましくは二酸化チタンを含有する。かかる不透明化剤は該

特開昭58-121211(4)

の4-(2'-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル-3,5-ジカルボメトキシ-1,4-ジヒドロピリジンである（英国特許明細書第1173862号参照）。

本発明に従って用いられるポリアルキレングリコールもまた同様に公知である。それらは200乃至600の平均分子量を有する。300乃至600の平均分子量を有するポリエチレングリコールおよび／またはポリプロピレングリコール（例えばポリグリコール（Hoechst）、ルトロール[®]（Lutrol[®]）（BASF）、ポリジオール[®]（Polydiols[®]）（Huls）、カーボワックス[®]（Carbowax[®]）（Union Carbide））を用いることが好ましい。中でもポリエチレングリコールが特に好適である。

本発明に従って用いられる2乃至4個の炭素原子および1乃至3個のヒドロキシル基を有する低級アルコールもまた同様に公知である。グリセリン、プロピレングリコールまたはブチレングリコ

カプセル殻中にそれぞれ単独で存在することができ、或いは2種又はそれ以上組合わせて含有させることもできる。

さらに、該カプセル殻には必要に応じて250乃至460nm、好ましくは280乃至420nmの範囲内の波長の光を吸収しうる製薬学的に許容しうる染料を含ませることもできる。そのような染料として例えば食品染料、例えばゲルブオレンジ-S又はタートラジンを使用することができる。

しかして、カプセル殻用のゼラチン組成物は、例えば、40乃至66%の純粋なゼラチンを8乃至36%のグリセリン（またはソルビトール）および22乃至34%の水と混合し、そしてその混合物をある時間膨潤させることによって製造される。しかる後、この組成物を気泡がなくなるまで60℃で溶融し、そして不透明化剤および必要により染料“ゲルブオレンジ-S”（カラー・インデックスNo. 15985）並びに組合によりさらに防腐剤（例えばp-アミノ安息香酸、ソルビ

ン酸、ベンジルアルコール等)を該組成物中に均質に混ぜることができる。

上記のカプセル殻に充填するための調合物の調整は、4-(2'-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル-3,5-ジカルボメトキシ-1,4-ジヒドロピリジンを、僅かに加熱し且つ攪拌しながら、ポリアルキレングリコールおよび低級アルコール、好ましくはグリセリンに溶解させることによって行なわれる。セラチンカプセル殻への充填は公知の方法、例えばシェーラー(SCHERER)、ライナー(LEINER)、ノートン(NORTON)またはアクコゲル(ACCOGEL)機を用いて行なわれる。充填後、カプセルを乾燥すれば直ちに使用できる。

カプセル殻中に存在しうるグリセリンはカプセル剤の液状内容物中に一部移行することがあり、従って、調整後のカプセル剤の液状内容物中のグリセリンの量は5重量部を超えることもある。

本発明の脱口中放出性カプセル剤は、好まし

くは舌下吸収のために用いられる。

添付のグラフは、特にトラガカント中の本発明のカプセル剤に含まれる活性成分の、経口投与と比較した場合における、舌下吸収による非常に迅速な効き目の発現を示すものである。

該グラフは、麻酔をかけそして冠状脈洞にカテテルをさし込んだ犬に種々の方法で投与した際の活性成分、4-(2'-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル-3,5-ジカルボメトキシ-1,4-ジヒドロピリジンの作用を示したものである。すなわち、本発明に従い上記活性成分1mg/Kgを該活性成分1重量部、グリセリン1.67重量部、ポリエチレングリコール40029重量部および水1.67重量部とからなる液状組成物の形態で犬(体重20~25kg)に舌下投与した後の冠状静脈の血液中の酸素圧の上昇を、該活性成分1mg/Kgをトラガカント中で微細化した形態で胃に施用した場合と比較して記録した。該グラフには各5回の試験の平均値を示す。

表

360nmの波長における4-(2'-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル-3,5-ジカルボメトキシ-1,4-ジヒドロピリジンのエタノール溶液の光分解の経時変化

時間(秒)	吸光度	最初の生成物の濃度	分解生成物の濃度	転化率(%)
0	0.220	4.82×10^{-5}	0.10×10^{-5}	0
10	0.199	4.11×10^{-5}	0.51×10^{-5}	11.0
25	0.173	3.48×10^{-5}	1.14×10^{-5}	25.7
40	0.151	2.95×10^{-5}	1.87×10^{-5}	38.1
55	0.132	2.49×10^{-5}	2.13×10^{-5}	48.1
70	0.113	2.03×10^{-5}	2.59×10^{-5}	58.1
85	0.098	1.67×10^{-5}	2.95×10^{-5}	63.9
100	0.088	1.38×10^{-5}	3.24×10^{-5}	70.1
130	0.089	0.97×10^{-5}	3.65×10^{-5}	79.0

次に、本発明の方法に従いカプセル剤に充填することのできる液状組成物の配合例を示す。

実施例 1

4-(2'-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル-3,5-ジカルボメトキシ-1,4-ジヒドロピリジン(以下「ニフェジピン」と呼ぶ)30.0gを、40℃に

添付のグラフにおける曲線は舌下投与に従う迅速な効き目の発現を明確に示している。5分後にほぼ最大値に達するが、一方胃への投与の場合には投与後酸素圧は60分後に同じ値に達するに過ぎない。

固体の調合物、例えば錠剤、糖衣丸等として活性成分を投与すると、更に望ましくない値を示す。

360nmの波長の光に曝した時の該活性成分のエタノール溶液の光化学分解の経時変化は下記表に示す通りである。

において攪拌しながら、グリセリン(水を含まない) 60.0g、水(蒸留したもの)100.0g及びポリエチレングリコール400 942.0gの混合物中に溶解する。次いでサツカリナトリウム1.5g及びはっか油2.5gを添加する。この混合物を緊密に混合し、次いで室温においてカプセル殻に充填することができる。

各カプセルは上記充填物0.34mlを含有している。従って、各成分は下記の重量部で存在する:

ニフエジピン	1部 (30.0g)
グリセリン	2部 (60.0g)
水	3.4部 (100g)
サツカリナトリウム	0.05部 (1.5g)
はっか油	0.08部 (2.5g)
ポリエチレングリコール400	32部 (942.0g)

上記実施例と同様にして、下記組成のカプセル充填物を調製した:

実施例 2

ニフエジピン	3部
--------	----

ポリエチレングリコール400 35.4部

実施例 7

ニフエジピン	3部
グリセリン	10部
水	10部
ポリエチレングリコール400	77部

以下の実施例は本発明のカプセル剤に使用しうるカプセル殻の製造に通じたゼラチン組成物の製造方法を説明するものである。

実施例 8

顆粒化したゼラチン61Kgをニーダー中でグリセリン42Kg及び水38Kgと混合した。この混合物を14時間膨潤させ、次いで気泡を含まないようにして約60°に加熱した。この温溶液に二酸化チタン0.4Kg及び赤色酸化鉄(カラー・インデックスNo. 77,491)1.2Kgを攪拌しながら添加した。得られた赤色に着色したゼラチン組成物はゼラチンカプセル殻の製造のために使用することができる。

グリセリン	5部
水	5部
はっか油	2部
ポリエチレングリコール400	85部

実施例 3

ニフエジピン	3部
プロピレングリコール	14部
ポリエチレングリコール300	82部

実施例 4

ニフエジピン	5部
ブチレングリコール	3部
ルトロール9 [®]	92部

実施例 5

ニフエジピン	5部
ブチレングリコール	5部
ルトロール9 [®]	90部

実施例 6

ニフエジピン	1部
グリセリン	20.3部

実施例 9

上記実施例9において、赤色酸化鉄1.2Kgの代わりに黄色酸化鉄(カラー・インデックスNo. 77,492)1.2Kgを用い、実施例9と同様にしてゼラチン組成物を製造した。

実施例 10

顆粒化したゼラチン45Kgをグリセリン35Kg及び水27Kgと混合した。この混合物を加熱した後、赤色酸化鉄(カラー・インデックスNo. 77,491)2.0Kgを攪拌しながら添加し、次いで徐々に室温まで冷却した。得られた赤色に着色したゼラチン組成物はゼラチンカプセル殻の製造のために使用することができる。

実施例 11

顆粒化したゼラチン46.0Kgをニーダー中で最初にグリセリン20.0Kg及び次いで水34.0Kgで均一に湿らせた。この混合物を一晩放置し膨潤させ、次いで水で加熱した容器中で約60°Cで溶解させた。空気泡をとりこまないように攪

拌しながら、二酸化チタン0.75 Kg及び“ゲル
ブオレンジ・S”(カラー・インデックスNo.15,
985)0.15 Kgをこのゼラチン組成物に添加
した。このゼラチン組成物はゼラチンカプセル殻
の製造に使用することができ

実施例 12

顆粒化したゼラチン42.0 Kgを適当なミキサ
ー中でグリセリン13.0 Kgで均一に湿らせた。
次いでソルビトール15.0 Kg及び水29.0 Kg
の溶液をこの混合物に添加し、均一に湿るまで攪
拌した。この混合物を12乃至18時間膨潤させ
た後、真空中で約60乃至65℃にて気泡を含ま
ないようにして溶解した。

タートラジン(カラー・インデックスNo.19,
140)0.1 Kgを水中に溶解し、そして黄色酸
化鉄(カラー・インデックスNo.77,492)1.
0 Kgをこの溶液に攪拌しながら加えた。

この粉碎した染料及び顔料を溶解しながら均一
に混合した後、このゼラチン組成物はゼラチンカ

固化してゴム状の皮を形成する。過剰のゼラチン
組成物は滴下する。ピンから弾性的カプセル型を
取りはずし、そしてカプセル殻の首を適当に切断
した後、これらを適当な注射器又は注入ポンプに
より活性成分を含む充填物で充填し、次いで口を
ゼラチン組成物の小滴でシールする。充填したカ
プセルは、循環空気式ドライヤーまたは乾燥用回
転筒中で残留湿分含量が7乃至15%になるまで
乾燥した後、そのまま使用することができる。こ
の方法は手動的、あるいは半または完全自動的に
行なうことができる。

実施例 15—パンチング法(Punching Process):

シェラー(SCHERER)及びライナー
(LEINER)法において、約60℃の液体ゼラ
チン組成物を2個の空冷したシリンダー上のスプ
レッダー・ボックス上に均一に施用する。ゼラチ
ン組成物を固化させて2個のゴム状ストリップを
形成し、このストリップを反対方向に回転してい

カプセル殻の製造のために直ぐに使用できた。

実施例 13

ゼラチン 粒41.0 Kgをソルビトール36.
0 Kg及び水23.0 Kgの溶液と、均一に湿るま
で混練し、そして一晚膨潤させた。次いで混合物
を60乃至65℃で溶解させ、炭酸カルシウム0.
75 Kg及び赤色酸化鉄(カラー・インデックスN
o.77,491)0.75 Kgを、1.5 Kgの水中で
予め攪拌してペーストとなした後、この溶解物中
に加え均一になるまで処理した。この組成物は空
気泡がなくなるとすぐに、ゼラチンカプセル殻の
製造のために使用することができた。

次に、本発明の瞬間口中放出性軟カプセル剤を
製造する方法の具体例を示す。

実施例 14—いわゆる浸漬法:

適当に成形した浸漬型(ピン)を約60℃の温度
を有する空気泡を含まないゼラチン組成物中に浸
漬する。

浸漬型を取出すと、ゼラチン組成物がピン上で

るロータリー・ダイに供給する。ロータリー・ダ
イ間で、ポケット状構造物が連続的に形成され、
底部及び両側部が最初に溶接される。活性成分を
含む充填物を、計量ポンプにより加圧下に導入し、
充填したカプセルの頂部を溶接しそして取り出す。
循環空気式ドライヤーまたは乾燥用回転筒中で、
残留湿分含量が7乃至15%になるまで乾燥した
後、カプセル剤は直ちに使用することができる。

実施例 16

ノートン(Norton)法の基礎となる原理はシェ
ラー法の原理と非常によく似ている。しかしな
がら、カプセルの成型、充填及びパンチングにロ
ータリー・ダイを使用せず、その代りに2個の板
状でレンズ(specular)状のパンチング型を使用す
る点で相異なる。これらのパンチング型は、リズ
ミカルに相互に圧接したり離れたりする。同じリ
ズムで2個のゼラチン・ストリップを頂部から底
部ヘジャーク(jerk)で引っぱり、かくして、カプ
セルを成形し、充填しそしてシールするかまたは

パンチングする。しかる後カプセルを常法で乾燥する。

実施例 17

アコゲル(Accogel)法もまたロータリー・ゲイ法である。しかしながら、シェーラー法とは逆に、カプセルは真空下に製造される。

一枚のゼラチン・ストリップをロータリー・ゲイ上に通し、個々の型に真空によって吸引する。充填物をカプセル殻の半分に相当するこれらの空洞に導入する。第二のゼラチン・ストリップを接触ローラー上を移動させ、充填した半分に加圧によって適用して他のカプセル殻の半分の蓋を形成させそしてカプセルをパンチングする。

カプセル殻のシールの後真空を取り除くと直ちに、下の半分は少し収縮し、他方上の半分は少し膨張する。この方法で、パンチングの難目によって殆んど同じ半分に分けられるカプセルが形成される。シェーラー及びノートン法において、パンチングの難目はカプセル殻を正確に同じ半分に

ずつに分ける。乾燥後、カプセルはそのまま使用できる。

4. 図面の簡単な説明

添付図面は、麻酔をかけそして冠状脈洞にカテーテルをさし込んだ犬に対する、種々の投与形態の活性成分の効き目を比較したグラフである。

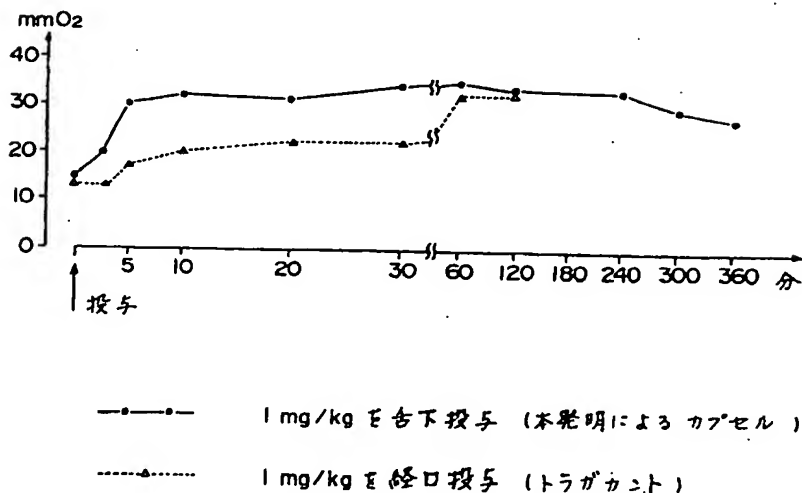
特許出願人 バイエル・アクチエンゲゼルシャフト

代理人 弁理士 小田島 平吉



種々の投与形態の比較

麻酔をかけそして冠状動脈洞にカテーテルをさし込んだ犬に対する試験



特開昭58-121211(9)

第1頁の続き

優先権主張 ②1972年2月29日③西ドイツ
(DE)①P2209526.7

手続補正書(方式)

昭和58年2月25日

特許庁長官 若杉和夫殿

1. 事件の表示
昭和57年特許願第147867号
2. 発明の名称
瞬間口中放出性舌下軟カプセル剤の製造方法
3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

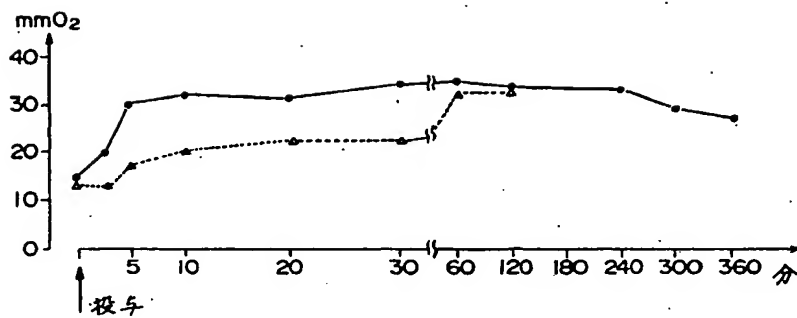
住所 ドイツ連邦共和国レーフェルクーゼン(番地なし)

名称 バイエル・アクチエンゲゼルシャフト

4. 代理人
住所 〒107 東京都港区赤坂1丁目9番15号
日本自転車会館
氏名 (6078) 弁理士 小田 島 平 古



5. 補正命令の日付
昭和58年2月22日(発送日)
6. 補正の対象
図 面
7. 補正の内容
別紙の通り



—○— 1 mg/kg を舌下投与 (本発明によるカプセル)

---△--- 1 mg/kg を経口投与 (トラガント)